

壳聚糖对小儿咳喘灵原药提取液絮凝除杂效果研究

孙 姣^{1,2}, 秦 莉¹, 李桂水³, 康 勇^{1*}

1. 天津大学化工学院, 天津 300072

2. 河北工业大学化工学院, 天津 300130

3. 天津科技大学机械工程学院, 天津 300222

摘要: 目的 探索小儿咳喘灵原药提取液高效絮凝除杂工艺, 更好地去除杂质, 保留有效成分, 提高药液的澄清度及其稳定性。方法 采用壳聚糖对小儿咳喘灵口服液原药提取液进行絮凝处理, 以有效成分绿原酸保留率、鞣质和蛋白质的去除率及药液浊度作为主要衡量指标, 考察絮凝剂用量、絮凝温度、搅拌速度及搅拌时间对絮凝效果的影响, 以期得到适宜的絮凝工艺条件。结果 确定了壳聚糖絮凝小儿咳喘灵口服液原药提取液的最佳絮凝工艺为药液温度 30 ℃, 加入壳聚糖 0.75 g/L, 先在搅拌桨叶片顶端线速度为 1.3 m/s 的条件下快速搅拌 120 s, 再在 0.26 m/s 的速度下搅拌 15 min, 絮凝后的药液再在分离因数为 1 430 条件下离心分离 20 min, 此时绿原酸的保留率为 94.6%, 鞣质和蛋白质的去除率分别为 44.7%和 51.6%, 药液浊度为 1.1 NTU。药液静置存放 90 h 后浊度仅为 3.5 NTU, 稳定性突出。与醇沉法相比, 壳聚糖对于小儿咳喘灵原药提取液的絮凝除杂效果良好, 有效成分绿原酸及多糖的含量分别提高了 6.3%和 25.8%, 鞣质去除率提高 21.6%, 药液的浊度仅是醇沉浊度的 1/4, 放置 3 个月药液浊度的上升幅度仅为醇沉法的 1/5。结论 絮凝法可以用于小儿咳喘灵口服液原药液的净化除杂工艺。

关键词: 壳聚糖; 中药; 水提液; 絮凝; 绿原酸

中图分类号: R284.2 文献标志码: A 文章编号: 0253 - 2670(2013)01 - 0 - 0

Study on flocculation effect of herbs water-extraction solution of Xiao'er Kechuanling Oral Liquid with chitosan

SUN Jiao^{1,2}, Qin Li¹, LI Gui-shui³, KANG Yong¹

1. School of Chemical Engineering and technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China

2. School of Chemical Engineering and technology, Hebei University of Technology, Tianjin 300130, China

3. College of Mechanical Engineering, Tianjin University of Science and Technology, Tianjin 300222, China

Key words: chitosan; Traditional Chinese medicine; water-extraction solution; flocculation; chlorogenic acid

小儿咳喘灵口服液源于传统名方《麻杏石甘汤》, 具有宣肺清热、止咳、祛痰、平喘之功效, 对症于儿童上呼吸道感染, 气管炎、肺炎、咳嗽等症。其处方由麻黄、金银花、苦杏仁、板蓝根、石膏等七味中药组成, 目前生产工艺主要采用水提醇沉法^[1]。小儿咳喘灵口服液原药提取液中含有鞣质、蛋白质等杂质, 鞣质含有很多酚羟基, 极易被氧化, 为强的还原剂, 它与蛋白质分子、生物碱和多糖易形成氢键, 生成不溶于水的沉淀, 使药液浑浊, 影响口服液制剂质量的稳定性, 蛋白质又易使药液腐败变质或产生沉淀, 从而影响药液的质量和外观。

现有的除杂工艺是采用醇沉法去除部分蛋白质等杂质, 但对鞣质的去除效果较差。其在去除杂质的同时, 也除去了大量高分子化合物, 使水提液本身的自然胶体稳定体系被破坏, 药液长期放置易出现浑浊, 同时还造成有效成分绿原酸和多糖等成分大量损失。天然高分子絮凝剂壳聚糖安全无毒, 具有良好的生物降解性和生物相容性^[2], 除杂效果明显, 被广泛应用于食品、果汁、酿酒及医药等领域的絮凝处理过程^[3-5]。壳聚糖絮凝法不仅操作简便、节约成本, 而且可明显提高药液中有效成分的保留率和药液的稳定性^[6-9]。本实验采用壳聚糖对小儿咳

收稿日期: 2012-04-09

基金项目: 国家重大新药创制科技重大专项综合性新药研究开发项目子课题 (2009ZX09301-008); 国家自然科学基金 (21276195)

作者简介: 孙 姣, 天津大学博士研究生, 研究方向为中药提取液的净化除杂。E-mail: sunjiao2007@163.com

*通讯作者 康 勇 E-mail: ykang@tju.edu.cn

喘灵口服液原药水提液进行絮凝除杂,以有效成分绿原酸的保留率、杂质鞣质和蛋白质的去除率及上清液的浊度为主要指标,考察了絮凝工艺条件对絮凝效果的影响,并与醇沉工艺制得的药液性质进行对比。

1 仪器与材料

UltiMate 3000 高效液相色谱仪(美国戴安公司),MY3000—6K 六联式混凝试验搅拌机(潜江市梅宇仪器有限公司),WGZ—100 型散射式光浊度仪(上海珊科仪器厂),LG10—2.4A 高速离心机(北京医用离心机厂)。

干药材麻黄 *Ephedrae Herba* (批号 1004029)、金银花 *Lonicerae Japonicae Flos* (批号 1004117)、苦杏仁 *Armeniaca Semen Amarum* (批号 0911053)、板蓝根 *Isatidis Radix* (批号 0912096)、石膏 *Gypsum Fibrosum* (批号 1004243)、甘草 *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* (批号 1005003)、瓜蒌 *Trichosanthis Fructus* (批号 1005128) 购自天津市中药饮片厂,由原乐仁堂制药厂赵继霄工程师鉴定均合格。绿原酸对照品(质量分数 $\geq 98\%$,深圳市时得佳科技有限公司,批号 A0022),壳聚糖(脱乙酰度 $\geq 90\%$,HPLC 测定质量分数 $\geq 98\%$,浙江金壳生物化学有限公司)。乙腈、磷酸为色谱纯;水为去离子水;其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 绿原酸的测定

绿原酸是控制小儿咳喘灵口服液产品质量的重要指标,本实验采用 HPLC 法对其进行测定^[10]。

2.1.1 色谱条件 色谱柱为 Agilent Zorbax Extend C₁₈ 柱(250 mm \times 4.6 mm, 5 μ m),绿原酸测定采用流动相为乙腈-0.4%磷酸(10:90),体积流量 1.0 mL/min,检测波长 327 nm,柱温 30 $^{\circ}$ C。

2.1.2 对照品溶液的制备 精密称取绿原酸对照品 2 mg,用 50%甲醇定容于 50 mL 棕色量瓶中,摇匀,制得质量浓度为 40 μ g/mL 的绿原酸对照品溶液。

2.1.3 供试品溶液的制备 精密吸取小儿咳喘灵口服液原药水提液 2 mL,用 50%甲醇定容于 25 mL 棕色量瓶中,摇匀,0.45 μ m 微孔滤膜滤过,即得。

2.1.4 样品测定 精密吸取上述对照品和供试品溶液各 10 μ L,分别注入液相色谱仪中测定,外标一点法计算,即得。按公式计算得绿原酸保留率。

绿原酸保留率=处理后药液中绿原酸质量浓度 / 原料液中绿原酸质量浓度

2.2 鞣质、蛋白质及多糖的测定

鞣质采用《中国药典》附录的方法测定,以磷钼钨酸为显色剂,以干酪素为吸附剂,以没食子酸为对照品的磷钼钨酸比色法^[11]。蛋白质采用 Bradford 检测法测定;多糖采用硫酸-蒽酮法进行测定。鞣质和蛋白质的去除率及多糖的保留率分别按公式计算,即得。

鞣质去除率=1-处理后药液中鞣质质量浓度/原料液中鞣质质量浓度

蛋白质去除率=1-处理后药液中蛋白质质量浓度/原料液中蛋白质质量浓度

多糖保留率=处理后药液中多糖质量浓度/原料液中多糖质量浓度

2.3 浊度的测定

采用散射式光电浊度仪测定药液的浊度,以浊度来表征药液的澄清状况。

2.4 壳聚糖絮凝剂的制备

用 1%的醋酸配制成 1%的壳聚糖溶液,搅拌均匀后溶胀 24 h,备用。

2.5 小儿咳喘灵口服液原药水提液的制备

按处方取苦杏仁 125 g、石膏 375 g、板蓝根 250 g、甘草 125 g、瓜蒌 125 g,加 10 倍量水煎煮 1 h,滤过,药渣与麻黄 25 g、金银花 250 g 加 8 倍量水煎煮 1 h,滤过,合并滤液,配制成质量浓度为生药 0.1 g/mL 药液的原药水提液,备用。其中绿原酸、鞣质、蛋白质的质量分数分别为 0.41、0.47、0.14 g/L,药液浊度 ≥ 200 NTU。

2.6 壳聚糖絮凝小儿咳喘灵口服液原药水提液

取小儿咳喘灵口服液原药水提液适量,加入一定量壳聚糖絮凝剂溶液,搅拌一定时间,放置,吸取上清液,在分离因数为 1 430 的条件下离心分离 20 min^[12],测定绿原酸、鞣质、蛋白质的量及药液的浊度。

2.7 壳聚糖絮凝除杂工艺的考察

絮凝效果好坏主要受絮凝剂种类和用量、絮凝温度及水力条件的影响。适宜的扰动强度和扰动时间不仅可使絮凝剂均匀分散并与周围颗粒充分碰撞接触,充分发挥絮凝剂的作用,而且可防止高分子絮凝剂的剪切降解和絮体破碎,获得最佳絮凝效果。本实验采用先快速搅拌后慢速搅拌^[9]的方式,以绿原酸保留率、鞣质和蛋白质的去除率及药液浊度为主要指标,定义搅拌桨叶端线速度为搅拌速度,分别考察絮凝剂用量、絮凝温度、快搅速度、快搅时

间、慢搅速度及慢搅时间对絮凝效果的影响，逐一确定最佳值。实验发现各因素对多糖保留率的影响并不十分明显，多糖保留率均保持在90%以上，文中不再赘述。

2.7.1 絮凝剂用量对絮凝效果的影响 由表1絮凝剂用量对药液浊度的影响可以看出，当壳聚糖用量小于0.75 g/L时，药液浊度随其用量的增大而减小，当用量大于0.75 g/L时，药液浊度随用量的增大而增大。在酸性溶液中，壳聚糖分子链上的游离氨基易质子化为 $-NH_3^+$ ，使壳聚糖成为阳离子型有机聚电解质^[13]。当少量的絮凝剂加入到药液中，絮凝剂分子即刻被大量的悬浮颗粒包围，壳聚糖带正电荷的活性氨基与带负电荷的鞣质及蛋白质分子上的官能团发生电中和及吸附架桥反应，由于用量较少产生的游离态氨基也少，不足以有效中和颗粒表面的高负电荷，难以使颗粒完全脱稳絮凝，致使药液澄清度较差。随着絮凝剂用量的增加，壳聚糖带正电荷的活性氨基与带负电荷的鞣质及蛋白质分子上的官能团逐渐达到平衡，吸附及电中和反应得到充分发挥，同时由于壳聚糖用量增大，与周围胶体的碰撞几率增大，分子间的架桥和网捕作用增强，产生大量絮体，药液的浊度逐渐减低。当絮凝剂用量过高时，胶体颗粒被过多的壳聚糖包围，而形成相对独立的保护空间，发生空间稳定现象，阻止架桥结构的形成，影响絮凝的发生^[14]，且由于壳聚糖用量过大，壳聚糖高分子链难以充分伸展而影响其架桥能力，导致絮凝效果反而变差。

表1中显示绿原酸的保留率随着壳聚糖用量的增加呈先升高后略有下降的趋势，总体影响不大，在壳聚糖0.5 g/L时达到最大值。结合壳聚糖用量对药液中杂质的去除率来看，壳聚糖的用量在不超过0.75 g/L时，蛋白质和鞣质的去除率均较大，超过0.75 g/L后，两者的去除率降低。这是由于绿原酸

在水中有部分解离，酸性增强可以抑制绿原酸的解离，加入0.25 g/L的壳聚糖絮凝后的药液pH值为4.5，而0.5 g/L时药液pH值为4.4，致使0.5 g/L时药液中绿原酸游离分子的数量略有增加；且阳离子絮凝剂壳聚糖优先吸附低电位的蛋白质和鞣质等杂质颗粒，随着药液中壳聚糖质量浓度的增大，杂质分子逐渐被壳聚糖包围而失去活性支点，壳聚糖对杂质的电中和及吸附架桥作用受到限制，壳聚糖的游离氨基及其高分子链上等距离排列的氨基转而吸附绿原酸分子，过多的絮凝剂可能引起药液自身稳定性被破坏，绿原酸等有效成分随大分子物质一起沉降，致使其量略有下降^[15]。综合分析以上结果，壳聚糖的适宜用量范围为0.5~0.75 g/L。

2.7.2 药液温度对絮凝效果的影响 由表2可以看出，随着药液温度的升高，药液的澄清度、绿原酸保留率、鞣质及蛋白质的去除率均呈先上升后降低的趋势。药液温度升高，粘度减小，絮凝剂分子在药液中的分散速度加快，同时温度升高使颗粒热运动加剧，颗粒间的碰撞接触机率增大，壳聚糖与杂质颗粒间的电中和及吸附架桥作用增强，另外沉降速度与粘度成反比，温度升高，粘度下降，絮体沉降速度加快，药液澄清度提高。但温度过高会使絮凝剂分子老化^[16]，吸附和架桥性能降低，对于鞣质和蛋白质等杂质的电中和及吸附作用减弱，同时温度过高，药液粘度下降程度大，颗粒沉降速度增大，一部分絮体在沉降过程中来不及捕获悬浮颗粒就沉落到底层，网捕作用不能得以充分发挥，絮凝作用减弱，鞣质和蛋白质的去除率降低；另外，高温会使流体的平均剪切速率增加，对絮体的剪切破坏作用增强，破碎的细小絮体难以克服自身重力而悬浮在药液中，也导致药液浊度上升。综合考虑有效成分保留率、杂质去除率及药液浊度，得出絮凝温度为20~30℃较为适宜。

表1 壳聚糖用量对絮凝除杂效果的影响

Table 1 Effect of chitosan dosage on flocculation indexes

絮凝剂用量 / (g·L ⁻¹)	绿原酸保留率 / %	鞣质去除率 / %	蛋白质去除率 / %	药液浊度 / NTU
0.25	93.8	29.4	45.3	117.0
0.50	96.9	40.2	42.1	29.4
0.75	93.4	32.4	43.8	5.2
1.00	93.0	26.3	17.9	106.5
1.25	92.4	28.6	14.1	117.8
1.50	91.5	23.7	10.8	119.6

表2 絮凝温度对絮凝除杂效果的影响

Table 2 Effect of flocculating temperature on flocculation indexes

絮凝温度 / °C	绿原酸保留率 / %	鞣质去除率 / %	蛋白质去除率 / %	药液浊度 / NTU
10	89.2	30.0	32.2	23.0
20	94.1	40.2	39.9	11.4
30	94.5	36.7	39.6	8.9
40	88.3	26.3	46.4	18.2
50	81.9	18.3	32.7	28.7

2.7.3 快搅速度和快搅时间对絮凝效果的影响 快速搅拌主要使絮凝剂与药液充分混合接触,生成初级絮体或小絮体。由表 3 可知,快搅速度低,絮凝剂在药液中分散慢,絮凝剂与周围颗粒的碰撞接触几率小,生成的初级絮体的数量少,质量差,影响后续慢搅阶段絮体的进一步长大,致使鞣质和蛋白等杂质颗粒的去除率较低,药液的浊度较高。随着快搅速度的增加,絮凝剂在药液中的分散速度增大,其与周围颗粒的碰撞几率增大,生成的初级絮体的数量增多,质量提高,絮凝效果变好,蛋白质和鞣质的去除率增大,药液的浊度降低。但快搅速度过大,流体的剪切力增大,壳聚糖与蛋白质、鞣质等杂质生成的初级絮体强度较小,絮体分子链先后被破坏,破碎的絮体无法在后续慢速搅拌阶段充分发挥吸附架桥和网捕的作用,致使蛋白质等杂质的去除率降低,药液浊度上升。

同样,由表 4 可知,快搅时间不宜过短或过长。快搅时间太短,絮凝剂在药液中分散不均匀,絮凝剂与颗粒之间有效碰撞次数少,尚不能生成较多的微絮体,絮凝过程中絮凝剂水平高的部位容易形成抱团式絮体,难以发挥网捕卷扫作用;而快搅时间过长,微絮体中脆弱的部位因无法承受长时间的流体剪切而断裂,导致絮体破碎,影响后续絮凝反应。

综合考虑绿原酸的保留率、药液浊度及鞣质和

蛋白质的去除率,絮凝快搅段搅拌桨叶端线速度为 1.3 m/s 左右,快搅时间 90~120 s 较为适宜。

2.7.4 慢搅速度和慢搅时间对絮凝效果的影响 慢速搅拌的目的是为快搅阶段生成的初级絮体和小絮体提供一定的水力条件,保证颗粒间的碰撞几率,充分发挥絮体及颗粒间的吸附、架桥、卷扫和网捕作用,使初级小絮体形成大而密实的絮体。由表 5 和 6 可知,随着慢搅速度的增大,绿原酸的保留率缓慢增大,药液的澄清度和蛋白质的去除率均呈先增大后减小的趋势,在 0.26 m/s 左右达到最佳值,而鞣质的去除率则呈现下降的趋势。慢搅速度过低,时间过短,壳聚糖及初级絮体与药液中的蛋白质等胶体颗粒间不能充分混合接触,架桥及网捕作用受到影响,且部分较大的絮体颗粒无法克服自身重力而沉降到底部,不再参与絮体间的碰撞结合,随着慢搅速度的增加,大部分絮体能够离底悬浮且相互间的碰撞机率增大,分子量相对较大的蛋白质的去除率增大,药液的浊度下降。当慢搅速度过高,水流剪切力增大,对絮体的破坏作用增强,导致部分絮体破碎,絮凝作用减弱,鞣质和蛋白质的去除率降低,药液浊度上升。同样,慢搅时间过长,絮体无法承受长时间的水流剪切作用,部分絮体破碎,药液澄清度下降。慢搅速度和慢搅时间对绿原酸的保留率影响不大,绿原酸的保留率维持在 90% 以上。

表 3 快搅速度对絮凝除杂效果的影响

Table 3 Effect of fast mixing speed on flocculation indexes

快搅速度 / (m·s ⁻¹)	绿原酸保留率 / %	鞣质去除率 / %	蛋白质去除率 / %	药液浊度 / NTU
0.79	94.1	6.9	8.6	31.7
1.05	95.3	19.1	23.6	21.2
1.31	94.4	32.4	43.8	5.2
1.57	95.1	35.5	13.8	25.5
1.83	95.6	69.7	6.8	60.5

表 4 快搅时间对絮凝除杂效果的影响

Table 4 Effect of fast mixing time on flocculation indexes

快搅时间 / s	绿原酸保留率 / %	鞣质去除率 / %	蛋白质去除率 / %	药液浊度 / NTU
60	97.1	18.3	13.1	28.6
90	96.1	35.1	23.1	22.1
120	93.4	32.4	43.8	5.2
150	93.2	38.0	12.8	55.9
180	91.5	44.0	4.2	65.1

表 5 慢搅速度对絮凝除杂效果的影响

Table 5 Effect of slow mixing speed on flocculation indexes

慢搅速度 / (m·s ⁻¹)	绿原酸保留率 / %	鞣质去除率 / %	蛋白质去除率 / %	药液浊度 / NTU
0.05	93.0	42.1	17.3	28.5
0.13	94.1	39.4	42.2	26.1
0.26	96.4	31.7	49.9	20.0
0.39	98.1	23.6	25.0	37.5
0.52	98.2	16.9	12.4	58.6

表 6 慢搅时间对絮凝除杂效果的影响

Table 6 Effect of slow mixing time on flocculation indexes

慢搅时间 / min	绿原酸保留率 / %	鞣质去除率 / %	蛋白质去除率 / %	药液浊度 / NTU
5	94.6	30.1	22.9	27.4
10	92.6	40.6	34.7	16.2
15	94.6	44.7	51.6	4.9
20	94.1	44.2	39.9	19.2
25	96.9	46.5	29.4	40.0

综上所述,慢搅段选择适宜的搅拌桨叶端线速度为 0.26 m/s 左右,慢搅时间为 15 min,此时药液浊度、绿原酸保留率和杂质去除率均较高。

2.7.5 絮凝法与醇沉法除杂效果比较 由以上分析得出,壳聚糖处理小儿咳喘灵口服液原药水提液的最佳絮凝分离工艺条件为药液温度 30 ℃,壳聚糖用量 0.75 g/L,先在搅拌桨叶端线速度 1.3 m/s 下快速搅拌 120 s,再在 0.26 m/s 下慢速搅拌 15 min,絮凝后的药液在分离因数为 1 430 的条件下离心分离 20 min。在此最佳絮凝分离工艺条件下进行验证试验,将所得药液与经过醇沉工艺^[1]处理的药液进行对比,并用药液放置 3 个月后的浊度表征药液的稳定性,结果见表 7。经絮凝处理后的药液中仅蛋白质的去除率比醇沉药液略低 10.7%,而有效成分

绿原酸、多糖的保留率及杂质鞣质的去除率均远高于醇沉法,其中绿原酸和多糖的保留率分别提高了 6.3%和 25.8%,鞣质去除率提高 21.6%,且药液的浊度和长期稳定性明显增强,絮凝后上清液浊度仅是醇沉浊度的 1/4,放置 3 个月药液浊度的上升幅度仅为醇沉法的 1/5。醇沉法在去除蛋白质等杂质的同时,造成有效成分大量损失,特别是药液中的亲水胶体如多糖等成分损失较大,疏水胶体缺乏亲水胶体的“保护”,长期放置则产生沉淀,影响药液的稳定性。絮凝法已将药液中大部分胶体除去,未去除的少量胶体在药液中极为分散,相互碰撞的几率很少,难以再结合形成沉淀,药液的稳定性较好,放置 3 个月后浊度仅略有上升。

3 结论

表 7 絮凝法与醇沉法对药液纯化效果的比较

Table 7 Comparison of purification effect between flocculation and ethanol precipitation

处理方法	绿原酸保留率 / %	多糖保留率 / %	鞣质去除率 / %	蛋白质去除率 / %	药液浊度 / NTU	
					放置 24 h	放置 90 d
醇沉法	88.3	72.5	23.1	62.3	4.3	15.6
絮凝法	94.6	98.3	44.7	51.6	1.1	3.5

适宜的絮凝工艺条件可以使絮凝剂分子快速有效的与药液中的胶体颗粒接触,生成初级絮体,进而成长为密实的大絮体,以去除杂质,保留有效成分。壳聚糖处理小儿咳喘灵口服液原药水提液的最佳絮凝工艺条件为:药液温度 30 ℃,壳聚糖用量 0.75g/L,先在搅拌桨叶端线速度 1.3 m/s 下快速搅拌 120 s,再在 0.26 m/s 下慢速搅拌 15 min,絮凝后的药液在分离因数为 1 430 的条件下离心分离 20 min,此时绿原酸和多糖的保留率分别为 94.6%和 98.3%,鞣质和蛋白质的去除率分别为 44.7%和 51.6%,药液浊度为 1.1 NTU。

与醇沉法相比,壳聚糖对小儿咳喘灵口服液原药水提液的絮凝除杂效果明显,而且絮凝作用具有良好的选择性,有效地降低了有效成分的损失,提高了原药料的利用率,增强了药液的澄清度和长期稳定性。

壳聚糖絮凝法主要通过吸附、架桥及网捕等作用来去除杂质,除了絮凝工艺条件外,药液的成分、分子大小、电荷、极性等均对其有较大影响,为了尽可能多的去除杂质,保留有效成分,还需进一步提高絮凝的选择性。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部药品标准中药成方制剂 [S]. WS3-B-0689-91.
- [2] 倪天庆,胡思源. 甲壳素及其衍生物壳聚糖的药理作用和临床应用研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(3): 313-316.
- [3] 肖锦,周勤. 天然高分子絮凝剂 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2005.
- [4] 张三平. 吸附澄清剂在中药制剂中的应用研究 [J]. 中国药房, 2008, 19(6): 461-464.
- [5] 周闻舞,顾海铮. 壳聚糖微/纳米粒在定向给药系统中的应用研究 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(4): 290-295.
- [6] 安晓娇,康勇,范福州. 壳聚糖用于山茱萸水提液除鞣质工艺的探讨 [J]. 中草药, 2008, 39(5): 706-708.
- [7] 谢安,周文龙,杨顺龙,等. 驴胶补血颗粒的壳聚糖纯化工艺研究 [J]. 中草药, 2010, 41(6): 906-908.
- [8] 吴大章,刘世琪,吴品江,等. 丹参水提液的纯化工艺研究 [J]. 中草药, 2009, 40(6): 889-892.
- [9] 孙姣,孙泽沾,康勇. 絮凝-离心分离法净化养阴清肺糖浆原药提取液 [J]. 过滤与分离, 2011, 21(2): 6-10.
- [10] 高尚峰,马海春. 高效液相色谱法测定小儿咳喘灵口服液中绿原酸的含量 [J]. 中国药事, 2007, 21(3): 187-188.
- [11] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [12] 上海市市政工程设计研究院. 给水排水设计手册第 3 册

- (城镇给水) [M]. 北京: 中国建筑工业出版社, 2003.
- [13] 蒋挺大. 甲壳素 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2003.
- [14] 张忠国, 康 勇, 冯 颖. 絮凝技术在中药提纯中的应用 [J]. 化学工业与工程, 2003, 20(6): 377-384.
- [15] 王剑锋, 李 慧, 张业旺. 壳聚糖絮凝法处理刺五加提取液的研究 [J]. 中成药, 2001, 23(10): 707-710.
- [16] 马青山, 贾 瑟, 孙丽珉. 絮凝化学和絮凝剂 [M]. 北京: 中国环境科学出版社, 1988.

中国知网